

# АНТИОКСИДАНТЫ В ЖИРНЫХ МАСЛАХ И ИХ ИДЕНТИФИКАЦИЯ

И.Г. Ильина\*, канд. хим. наук,

И.П. Рудакова, докт. хим. наук, профессор, О.И. Терёшкина, канд. фарм. наук,

И.А.Самылина, член-корр. РАН, докт. фарм. наук, профессор

Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М. Сеченова. НИИ Фармации;  
119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

\*E-mail: iilyina@mail.ru

Представлены результаты информационно-аналитического исследования, выполненного при подготовке проекта общей фармакопейной статьи (ОФС) «Антиоксиданты в жирных маслах» для Государственной фармакопеи XIII издания.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, жирные масла, определение.

Природные жирные масла широко используются в медицине, в том числе в лекарственных формах для инъекций. В связи с этим впервые для отечественной фармакопеи разработан гармонизированный проект общей фармакопейной статьи (ОФС) «Масла жирные», в который включены современные требования к качеству и безопасности жирных масел. Согласно этому проекту, одним из обязательных требований к частной фармакопейной статье на конкретное жирное масло является указание названия введенного экзогенного антиоксиданта, определение его подлинности и количественного содержания [1]. Необходимость введения антиоксидантов в состав жирных масел обусловлена особенностью их физико-химических свойств.

К медицинскому применению разрешены следующие жидкие жирные масла растительного происхождения: миндальное, касторовое, кунжутное, арахисовое, оливковое, рапсовое, кукурузное, соевое и др. Твердыми жирными маслами растительного происхождения, в триацилглицеридах которых преобладают насыщенные жирные кислоты (пальмитиновая, стеариновая и др.), являются: масло какао, пальмоядровое и кокосовое масла. Из природного сырья животного происхождения, как правило, получают твердые масла жиры (жир говяжий, жир бараний, жир свиной, жир овечий и другие), состоящие из триацилглицеридов с насыщенными высшими жирными кислотами. Жидкие жирные масла животного происхождения — это жиры рыб и морских животных (рыбий жир тресковый, жир тюленя, жир кита и других гидробионтов) [2–4].

Препараты на основе жирных масел и высших жирных кислот среди лекарственных средств и лекарственных форм насчитывают более 120 наименований [5], которые можно разделить на 6 основных групп: лекарственные средства и вспомогательные вещества, представляющие собой нативные жирные масла природного происхождения; лекарственные средства, представляющие собой модифицированные природные жирные масла; лекарственные средства, представляющие собой масляные экстракты (*Extractum oleosa*); лекарственные средства, представляющие собой масляные растворы липофильных лекарственных субстанций (*Solutio oleosa*; *Solutio oleosa pro injectionibus*); лекарственные средства, представляющие собой смеси высших жирных кислот или их эфиров; лекарственные средства, представляющие собой смеси сложных омыляемых липидов.

Автоокисление — наиболее острая проблема при производстве и использовании жирных масел, обогащенных триацилглицеридами полиненасыщенных жирных кислот. Окислительные процессы в жирных маслах могут протекать при комнатной или при повышенных температурах, а также под воздействием света, кислорода воздуха, катализаторов и микроорганизмов. В результате таких процессов в жирном масле сначала появляются первичные (гидроперекиси, перекиси и др.), а затем вторичные продукты окисления (кетоны, альдегиды, низшие кислоты, полимеры и др.). Цепная реакция перекисного окисления липидов может быть прервана за счет ингибирования ее начальных звеньев с помощью наличия в жирных маслах эндогенных или экзогенных антиоксидантов.

Термином антиоксиданты (или антиокислители, ингибиторы окисления) принято называть вещества, которые предотвращают или замедляют окисление субстрата молекулярным кислородом. Действие антиоксидантов связано с цепным механизмом окислительных реакций органических веществ, главную

роль в которых играет перекисный радикал. В результате взаимодействия с молекулой антиоксиданта активного органического перекисного радикала или промежуточного соединения, например гидропероксида, обрывается цепная реакция. Поэтому окислительная реакция замедляется или даже приостанавливается.

По общепринятой в настоящее время терминологии антиоксидант – это любое вещество, которое, присутствуя в низких по сравнению с окисляемым субстратом концентрациях, существенно задерживает или ингибирует его окисление. При этом возможно специфическое действие антиоксиданта на конкретные звенья процесса свободнорадикального окисления в целом и перекисного окисления липидов, в частности [6]. В Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля (СТО ИБХФ РАН 1.0-2008) разработан стандарт на термины и определения в области антиоксидантов. Приводим более обобщенное определение антиоксиданта, включенное в этот стандарт: антиоксидант – это вещество, в малых концентрациях и по различным механизмам тормозящее процессы окисления кислородом органических веществ [7]. Согласно отечественной фармацевтической терминологии, антиоксиданты относятся к группе химических стабилизаторов, тормозящих окислительно-восстановительные процессы разложения лекарственных веществ. В технологии лекарственных форм их используют для ингибирования реакций окисления в растворах лекарственных веществ [8]. По механизму действия антиоксиданты подразделяют на собственно антиоксиданты, восстанавливающие антиоксиданты и синергисты антиоксидантов, которые способствуют усилению действия слабых антиоксидантов [8, 9]. В качестве синергистов часто используются композиции, содержащие различные сочетания антиоксидантов, при этом смесь, составленная из синергистов, оказывает более сильное воздействие, чем отдельные компоненты в сумме. В состав композиций могут входить лецитин, цитраты, в том числе в качестве эмульгаторов, моно- и диглицериды цитратов. Синергизм является свойством, общим для многих смесей антиоксидантов [10].

Для увеличения срока годности и поддержания высокого качества жирных масел, а также масляных растворов и масляных экстрактов в качестве экзогенных антиоксидантов применяют вспомогательные вещества природного и синтетического происхождения. Природные антиоксиданты:  $\alpha$ -токоферолы (витамин Е), нордигидрогваяретовая кислота, гваяковая смола [11]. Синтетическими антиоксидантами могут служить алкиловые (пропиловый и додециловый) эфиры галловой кислоты, пространственно замещенные анизолы. В числе эффективных и широко применяемых в фармации антиокислителей (в част-

ности в композиции, позволяющей воспользоваться преимуществом их синергетического действия) можно назвать бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, известные в отечественной литературе соответственно как БОА и БОТ.

Синтетические антиоксиданты дешевле природных, однако многие из них вызывают побочные эффекты. Среди природных антиоксидантов также могут быть вещества-аллергены с высокой биологической активностью.

Идентификация антиоксидантов, применяемых в жирных маслах, имеет большое значение. В химическом отношении они являются реакционноспособными соединениями, которые могут также обладать собственной биологической активностью и, следовательно, оказывать влияние на эффективность и безопасность применения жирных масел и лекарственных препаратов на их основе [12]. Антиоксидантам, в том числе проблеме стандартизации и безопасности их медицинского применения в качестве фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, в последнее время посвящен ряд публикаций [6, 13–15].

В Государственной фармакопее (ГФ) XI изд. не было общей фармакопейной статьи (ОФС) «Антиоксиданты в жирных маслах».

Для ГФ XIII издания подготовлен проект ОФС, в который включены методики определения качественного содержания антиоксидантов в жирных маслах [1]. Проект ОФС составлен на основе статей Государственной фармакопеи Республики Казахстан [16], Государственной фармакопеи Республики Беларусь [17] и Европейской фармакопеи (ЕР) [18]. Испытания проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках, покрытых тонким слоем силикагеля G. Пластинки перед применением высушивали в течение 2 ч при температуре 130 °С. В проекте ОФС обращено внимание на необходимость использования стандартных растворов применяемых реагентов, отсутствующих в ГФ XII, ч.1, поэтому в текст статьи введены методики их приготовления.

Жирные масла, как правило, содержат смесь антиоксидантов разной природы, обладающих различной растворимостью в липофильных или липофобных органических растворителях и, следовательно, различной хроматографической подвижностью. Поэтому перед определением готовят 2 испытуемых раствора: омыляемые антиоксиданты, растворимые в метиловом спирте; неомыляемые антиоксиданты, растворимые в петролейном эфире, полученные после кипячения в течение 30 мин со спиртовым раствором пирогаллола и свежеприготовленным 33% раствором натрия гидроксида.

Неполигидроксиантиоксиданты (пространственно замещенные алкилфенолы) определяют из мета-

нольного раствора хроматографированием на пластинках с силикагелем G сначала в хлороформе, затем после высушивания и поворота пластинки на 90° — в бензоле. Для проявления используют спиртовой раствор 20% фосфорномолибденовой кислоты. Если на линии старта обнаруживают синие пятна, то проводят разделение и идентификацию полигидроксиантиоксидантов.

Полигидроксиантиоксиданты (нордигидрогваретовая кислота и алкилгаллаты) определяют хроматографированием метанольного раствора на пластинках с силикагелем G в системе растворителей уксусная кислота ледяная — бензол — петролейный эфир (30:60:60). Проявляют спиртовым раствором 20% фосфорномолибденовой кислоты. Полигидроксиантиоксиданты идентифицируют, сравнивая положение пятен на хроматограммах испытуемого раствора со свидетелями.

Антиоксиданты, не растворимые в метиловом спирте ( $\alpha$ -токоферол и бутилгидрокситолуол), определяют методом тонкослойной хроматографии, используя методику для неполигидроксиантиоксидантов, а в качестве проявителя применяют спиртовой раствор 0,01% 2,6-дихлорхинонхлоримида. В каждом случае полученные хроматограммы оценивают, сравнивая их с хроматограммами стандартных растворов антиоксидантов.

Таким образом, определение качественного и количественного содержания антиоксидантов в жирных маслах — важная фармацевтическая задача, позволяющая повысить эффективность и безопасность лекарственных средств.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сегуру Н.В., Вандышев В.В., Рудакова И.П., Самылина И.А. Требования к фармакопейной статье «Жирные масла». Фармация. 2007; 8: 3–5 (Segura N.V., Vandyshev V.V., Rudakov I.P., Samylin I.A. Requirements to the farmakopeyny article «Fat Oils». Framtsyia. 2007; 8: 3–5 (in Russian)).
2. Pharmacopoeia of the United States, the National Formulary USP 30/ NF 25. 20073.
3. The Japanese Pharmacopoeia Fifteen Edition. 2006 (English version).
4. Pharmacopoeia of the people's Republic of China. 2005 (English version).
5. Государственный реестр лекарственных средств. 2008; I (State register of medicines. 2008; I (in Russian)).
6. Бунятян Н.Д., Ших Е.В., Раменская Г.В. Исследование антиоксидантных свойств лекарственных препаратов. М.: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития; 2010; 36 (Bunyatyay N.D., Shikh E.V., Ramenskaya G.V., Research of the antioxidant properties of medicines. M.: Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development; 2010; 36 (in Russian)).
7. Бурлакова Е.Б., Мисин В.М., Храпова Н.Г., Завьялов А.Ю. Антиоксиданты. Термины и определения. М.: РУДН; 2010; 63 (Burlakova E.B., Misin V.M., Khrapov N.G., Zavyalov A.Yu. Antioxidants. Terms and definitions. Moscow: RUDN; 2010; 63 (in Russian)).
8. Кондратьева Т.С., Иванова Л.А., Зелликсон Ю.И. Технология лекарственных форм. М.: Медицина; 1991; 96 (Kondratyeva T.S., Ivanov L.A., Zellikson Yu.I. Tekhnologiya of dosage forms. Moscow: Medicine; 1991; 96 (in Russian)).
9. Martindale: The Complete Drug Reference. The Extra Pharmacopoeia. Edited by Sean C Sweetman. Thirty-sixth edition. London • Chicago: Pharmaceutical Press; 2009; 1622.
10. Краснюк И.И., Михайлова Г.В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. М.: Академия; 2010; (Krasnyuk I.I., Mikhaylova G.V. Farmatsevticheskaya technology. Technology of dosage forms. Moscow: Akademiya; 2010; 103 (in Russian)).
11. Муравьева Д.А. Тропические и субтропические лекарственные растения. М.: Медицина; 1983; 336 (Muravyeva D.A. Tropical and subtropical herbs. Moscow: Medicine; 1983; 336 (in Russian)).
12. Ильина И.Г., Рудакова И.П., Терёшкина О.И., Самылина И.А. О фармакопейных требованиях по определению экзогенных антиоксидантов в жирных маслах. Сеченовский вестник. 2014; 1(15): 124–125 (Ilyina I.G., Rudakova I.P., Teryoshkin O. I., Samylin I.A. O the farmakopeynykh requirements for definition of exogenous antioxidants in fat oils. Sechenovskiy vestnik. 2014; 1 (15): 124–125 (in Russian)).
13. Жучкова Е.Д., Щепочкина О.Ю., Терёшкина О.И., Петрыкина Е.А. Особенности медицинского применения и стандартизации антиоксидантов: лекарственные средства и вспомогательные вещества. Фармация. 2014 (Zhuchkova E.D., Shchepochkina O.Yu., Teryoshkina O.I., Petrykina E.A. Features of medical application and standardization of antioxidants: medicines and excipients. Farmatsyia. 2014 (in Russian)).
14. Ильина И.Г., Рудакова И.П., Самылина И.А. Антиоксиданты: фармацевтические и биохимические аспекты применения. Фармация. 2013; 8: 3–6 (Ilyina I.G., Rudakova I.P., Samylin I.A. Antioxidants: pharmaceutical and biochemical aspects of application. Farmatsyia. 2013; 8: 3–6 (in Russian)).
15. Мисин В.М., Храпова Н.Г. Антиоксиданты. Необходимость создания единых терминов и определений. Прикладная аналитическая химия. 2010; 1(1): 16–21 (Misin V.M., Khrapov N.G. Antioxidants. Need of creation of uniform terms and definitions. Applied analytical chemistry. 2010; 1(1): 16–21 (in Russian)).
16. Государственная фармакопея Республики Казахстан. 2008; 1: 130–132 (State pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. 2008; 1: 130–132).
17. Государственная фармакопея Республики Беларусь. 2006; 1: 111–113 (State pharmacopoeia of Republic of Belarus. 2006; 1: 111–113).
18. European Pharmacopoeia. 1997; 2.4.20: 56–57.

Поступила 25 ноября 2014 г.